

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА

И.В. Решетов¹, А.С. Фатьянова¹, Ю.В. Бабаева¹, М.М. Гафаров¹, К. В. Огданская¹,
Т.Е. Сухова², С.В. Корнев³, М.В. Денисенко⁴, Ю.С. Романко^{1,4}

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

²ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», Калининград, Россия

⁴МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Резюме

В настоящее время фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из наиболее эффективных методов лечения актинического кератоза (АК). По мере роста показателей заболеваемости АК, главным образом, из-за популяризации отдыха в странах с повышенной инсоляцией, возрастает интерес к разработке новых и усовершенствованию существующих методов диагностики и лечения. Всё более востребованными становятся исследования, которые направлены на определение конечной эффективности ФДТ с учётом возникших побочных реакций и отдалённых косметических результатов. Природа света, необходимого для возбуждения фотосенсибилизатора (ФС), открывает новые возможности в области экспериментальных исследований, которые направлены на снижение частоты и степени выраженности побочных реакций при аналогичной эффективности применяемой терапии.

В обзорной статье приводятся результаты собственных и зарубежных исследований по диагностике и лечению АК за 2017–2019 гг.: определены возможности применения источников с естественным и коротковолновым излучением при различной глубине поражения кожи; представлена классификация роста очагов АК в базальном слое эпидермиса, увеличивающая возможность прогнозирования исходов заболевания; показана превалирующая значимость флуоресцентной диагностики (ФД) по сравнению с традиционными методами обследования; оценены преимущества применения ФДТ с использованием естественного света и искусственных источников облучения; описана возможность использования комбинации препаратов для повышения эффективности ФДТ на участках, плохо поддающихся лечению, и в очагах АК при высокой степени поражения базального слоя эпидермиса.

Ключевые слова: актинический кератоз, интраэпидермальная неоплазия кератиноцитов, плоскоклеточный рак кожи *in situ*, фотодинамическая терапия, флуоресцентная диагностика, фотосенсибилизатор, естественный свет, фотодитазин, аминолевулиновая кислота, криохирургия.

Для цитирования: Решетов И.В., Фатьянова А.С., Бабаева Ю.В., Гафаров М.М., Огданская К.В., Сухова Т.Е., Корнев С.В., Денисенко М.В., Романко Ю.С. Современные аспекты фотодинамической терапии актинического кератоза // Biomedical photonics. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 25–30. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–2–25–30

Контакты: Гафаров М.М., e-mail: maratgafarov93@mail.ru

MODERN ASPECTS OF PHOTODYNAMIC THERAPY OF ACTINIC KERATOSES

Reshetov I.V.¹, Fatyanova A.C.¹, Babaeva Yu.V.¹, Gafarov M.M.¹, Ogdanskaya K.V.¹, Suhova T.E.², Korenev S.V.³, Denisenko M.V.⁴, Romanko Yu.S.^{1,4}

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²SBHI of MA MRRCI n.a. M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia

³Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

⁴A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (A. Tsyb MRRC), Obninsk, Russia

Abstract

Currently, photodynamic therapy (PDT) remains the most effective treatment for actinic keratosis (AK). With the increase in the incidence of AK, mainly due to the popularization of recreation in countries with increased insolation, there is an increasing interest in developing new methods of diagnostics and treatment and improving the existing ones. Studies that are aimed at determining the final efficacy of PDT, tak-

ing into account the resulting adverse reactions and long-term cosmetic results, are becoming increasingly popular. The nature of the light needed to excite a photosensitizer (PS) opens up new possibilities in the field of experimental studies that are aimed at reducing adverse reactions with similar efficacy of the applied therapy.

In the review article, we presented the results of our own and foreign studies on the diagnosis and treatment of AK for 2017–2019, namely: we determined the possibilities of using sources with natural and short-wave radiation at different depths of skin lesions; presented a classification of the growth of AK in the basal layer of the epidermis, which increases the possibility of predicting the outcomes of the disease; showed the prevailing efficiency of fluorescent diagnostics compared with traditional diagnostic methods; evaluated the advantages of PDT using natural light and artificial sources of radiation; described the possibility of using a combination of drugs to increase the effectiveness of PDT in difficult to treat areas and in AK foci with a high degree of damage to the basal layer of the epidermis.

Key words: actinic keratosis, keratinocytic *intraepidermal neoplasia*, *squamous cell carcinoma in situ*, photodynamic therapy, *fluorescence diagnostics*, *photosensitizer*, natural light, *fotoditazin*, aminolevulinic acid, cryosurgery.

For citations: Reshetov I.V., Fatyanova A.C., Babaeva Yu.V., Gafarov M.M., Ogdanskaya K.V., Suhova T.E., Korenev S.V., Denisenko M.V., Romanko Yu.S. Modern aspects of photodynamic therapy of actinic keratoses, *Biomedical photonics*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 25–30. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–2–25–30

Contacts: Gafarov M.M., e-mail: maratgafarov93@mail.ru

Актинический кератоз (АК) представляет собой предраковое заболевание эпидермального слоя кожи, возникающее при хроническом воздействии ультрафиолетового излучения. Распространённость АК составляет, в среднем, до 8% у людей старше 40 лет и с возрастом имеет тенденцию к увеличению. Известно, что у людей с I и II типом кожи по Фитцпатрику риск развития АК возрастает до 40% [1–3]. Солнечный кератоз сопровождается пролиферацией атипичных кератиноцитов в базальном слое эпидермиса [4].

Актуальность выбранной проблемы определяется риском малигнизации очагов АК в плоскоклеточный рак кожи. К имеющимся факторам риска АК целесообразно добавить популяризацию отдыха в странах с высокой инсоляцией, а так же глобальные проблемы современного населения, включающие ожирение и употребление алкоголя [5,6]. Стоит отметить, что в некоторых случаях, интраэпидермальная неоплазия кератиноцитов склонна к спонтанной регрессии.

Очевидно, что правильно подобранный метод терапии и оценка прогнозов заболевания являются залогом успешного результата лечения. По мнению исследователей из Рурского университета Германии, общепринятая гистологическая классификация (KINI – KINIII) не определяет риски малигнизации АК, поэтому ими была проведена работа по определению глубины поражения кожи при интраэпидермальной неоплазии кератиноцитов. По результатам завершённого исследования было предложено выделить следующие типы роста очагов АК:

- PRO I (crowding), характеризующийся скученностью атипичных кератиноцитов в базальном слое эпидермиса;
- PRO II (budding) – почкование атипичных кератиноцитов в верхнем папиллярном слое дермы;
- PRO III (papillary sprouting) – прорастание папиллярных атипичных кератиноцитов в верхнюю дерму [8–9].

В работе L. Schmitz с соавт. было доказано, что риск развития ПКРК зависит от модели роста очагов АК в базальном слое эпителия [10]. Злокачественный потенциал плоскоклеточной карциномы *in situ* предполагает раннюю диагностику и лечение с целью снижения инвалидизации и смертности населения. Нередки случаи, когда оценка пораженных участков кожи клиническим и дерматоскопическим методами бывает затруднена. В этой статье описаны 2 клинических случая ПКРК, недостоверно оценённые как АК. Отсутствие результатов проводимой терапии определило проведение дополнительного исследования данных участков методом флуоресцентной диагностики (ФД), а верная интерпретация привела к точной верификации диагноза. Выводы ФД совпали с результатами контрольного гистологического исследования. Авторы рекомендуют использовать неинвазивный метод конфокальной микроскопии при диагностике сомнительных участков, а также в случае прогрессирования неоплазии или при отсутствии эффективности проводимой терапии [10].

К аналогичным выводам пришел G. Pellacani с соавт. из университета Модены и Реджо-Эмилия после анализа результатов лечения АК методом конфокальной флуоресцентной микроскопии после введения 5-фторурацила. По мнению исследователей, ФД является неинвазивной альтернативой гистологическому стандарту [12].

Целью собственного исследования авторов, выполненного в 2018 г., являлось изучение безопасности и эффективности локального применения фотодитазина при фотодинамической терапии (ФДТ) АК. В этом исследовании приняли участие 80 пациентов с АК, представленные двумя группами сравнения: основной и контрольной. Первую группу составили 40 больных со 151 очагом АК (средний возраст – 72 года). На рис. 1. продемонстрирован эффект лечения методом аппликационного применения фотодита-



Рис. 1. Очаг актинического кератоза:

- а – до лечения;
- б – через 3 мес после ФДТ

Fig. 1. Case of actinic keratoses:

- a – before treatment;
- b – 3 months after PDT

зина при воздействии ФДТ у данной группы пациентов с АК.

В контрольную группу было включено 40 пациентов (средний возраст – 65 лет) с 64 очагами АК, пролеченных методом криодеструкции жидким азотом, результаты которой представлены на рис. 2.

При проведении ФДТ применяли лазерный аппарат «ЛАМИ» (ООО «Новые хирургические технологии», Россия). В качестве ФС применялся 0,5%-ый гель фотодитазина (ООО «ВЕТА-ГРАНД», Россия), имеющий пик поглощения при 662 нм. Пациентам основной группы проводили один сеанс ФДТ после двухчасовой аппликации геля фотодитазина при следующих

параметрах облучения: плотность энергии – 200 Дж/см², мощность – 0,14–0,48 Вт/см². Больным контрольной группы проводили криодеструкцию очагов АК жидким азотом с использованием криоаппликатора.

Двухлетняя безрецидивная выживаемость в основной группе составила 92,5%, а в контрольной – 85%. Оценку косметических результатов и побочных эффектов терапии проводили через 24 мес по наличию и выраженности таких реакций, как: гиперемия, экссудация, рубцевание, атрофия и наличие уплотнений. Для этого применяли визуальную аналоговую шкалу (VAS), в которой значение 0 мм оценивалось как «очень плохо», а 100 мм – «очень хорошо».



Рис. 2. Очаг актинического кератоза:

- а – до лечения;
- б – через 3 мес после криодеструкции

Fig. 2. Case of actinic keratoses:

- a – before treatment;
- b – 3 months after cryosurgery

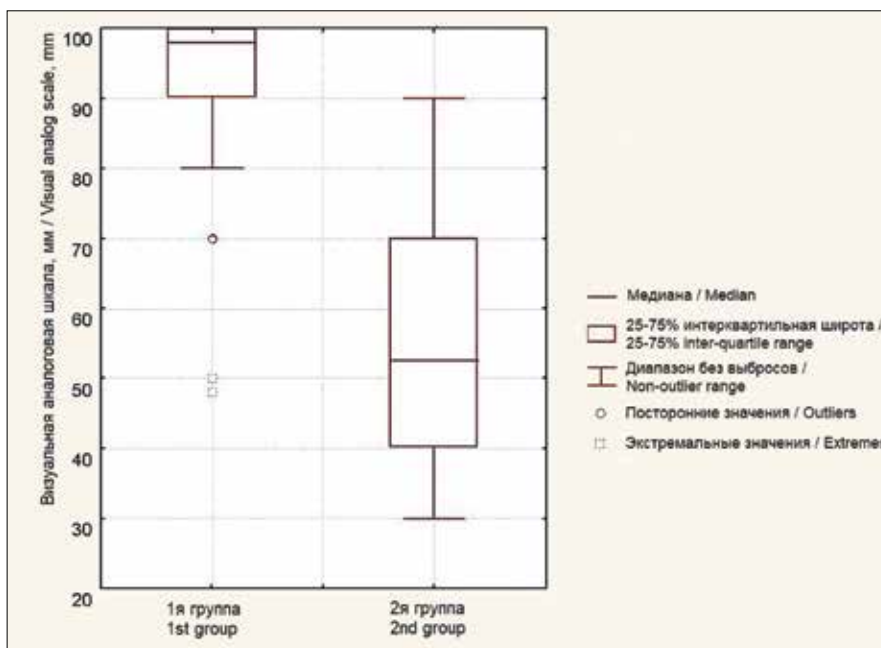


Рис. 3. Оценка косметических результатов в основной и контрольных группах через 24 мес после лечения

Fig. 3. Evaluation of cosmetic results in the main and control groups 24 months after the treatment

Косметические результаты были достоверно выше после ФДТ ($p < 0,05$) (рис. 3), а частота и выраженность побочных эффектов от лечения статистически не различались.

В современной медицине стратегическое значение имеют качественно-количественные характеристики факторов, направленных на снижение побочных эффектов и улучшение косметических результатов терапевтической коррекции. В этих целях за рубежом ведутся исследования ФДТ АК с использованием разных источников света. В большинстве зарубежных работ в качестве ФС используется аминоклевулиновая кислота (АЛК).

Е. Kohl с соавт. проведено исследование в университетской больнице Регенсбурга в Германии, в котором изучена эффективность криодеструкции и ФДТ с 5-АЛК при облучении естественным светом при лечении очагов АК. Исследователи считают, что ФДТ с 5-АЛК имеет ряд преимуществ перед методом криодеструкции, и результаты их работы могут быть использованы при лечении и профилактике АК [13].

Во Вроцлавском медицинском университете была опубликована работа по ФДТ с 5-АЛК АК, где возбуждение ФС проводили светом разной длины волны. Результаты исследования оценивали через 9 мес, эффективность ФДТ с 5-АЛК с использованием красного и зелёного света составила 92% и 87%, соответственно. По мнению авторов, ФДТ зелёным светом имеет такую же эффективность, как и облучение очагов АК красным светом, но отличается меньшей частотой и степенью выраженности болевых ощущений [14].

В исследовательской работе Р. Gholam с соавт. (Германия) представлено применение красного и синего источников света. Авторы определяли эффективность, переносимость, частоту побочных эффектов и косметические результаты лечения с наиболее предпочтительными источниками облучения. ФДТ с 5-АЛК АК оказалась успешной в 84% и 85% случаях, интенсивность болевых ощущений, оцененная по VAS, составила 6,1 и 5,4 мм, соответственно. По мнению авторской группы, оба источника излучения демонстрируют хорошие результаты и могут применяться при ФДТ с 5-АЛК АК [14].

В последнее время всё больше зарубежных исследователей отдают предпочтение использованию естественного света при ФДТ с 5-АЛК АК. Например, в университете Аристотеля (Греция) проводили терапевтическую коррекцию АК методом ФДТ с 5-АЛК с использованием естественного и искусственного источников облучения. Полученные результаты, оцененные через 12 мес после лечения, свидетельствуют об отсутствии значимой разницы в эффективности терапии (72% и 74%, соответственно). При этом исследователи отмечают, что в процессе проводимого лечения пациенты отдают предпочтение облучению естественным светом, вследствие меньшего количества побочных эффектов, зарегистрированных при его применении [16].

В то же время в медицинском центре Рабина (Израиль) проведена работа по лечению актинического хейлита естественным светом при ФДТ с 5-АЛК.

Завершенное учёными исследование было высоко валидным, а терапия оказалась успешной в 91% случаев [17].

Результаты работы G.N. Galimberti показывают высокую эффективность ФДТ с 5-АЛК с естественным светом при лекарственном применении гелей 5-АЛК и 5-фторурацила. ФС использовали в концентрации 16% и 5%. После 3 мес наступила регрессия 9 пораженных очагов, что составило 80% и 93%, соответственно [18].

В вышеизложенных работах очаги интраэпидермальной неоплазии кератиноцитов располагались в области лица, шеи и плеч. Известно, что лечение участков поражений данной локализации имеет хороший терапевтический прогноз, в то время как очаги АК, расположенные на дорсальной стороне кистей, трудно поддаются лечению. Ученые из университета Копенгагена (Дания) провели ряд исследований, в которых применяли комбинацию препаратов 5-АЛК и 5-фторурацила для лечения очагов АК, расположен-

ных на руках. Результаты воздействия только одной 5-АЛК показали достоверную эффективность в 52% случаев, а использование комбинации двух препаратов повысило эффективность терапии до 63%. При этом интенсивность болевых ощущений и частота появления эритемы кожи в разных группах достоверно не отличалась [19].

Таким образом, в условиях увеличения времени пребывания населения на открытом солнце, сочетающихся с факторами риска ожирения и употребления алкоголя, проблема эпидемиологии АК становится всё более актуальной. В настоящее время ФДТ является глобальным терапевтическим вектором в выборе инновационного метода лечения АК. Для повышения качественно-количественных характеристик эффективности терапии и улучшения косметических результатов, высокого комплаенса, а также снижения побочных реакций разрабатываются как новые ФС, так и новые методики проведения ФДТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Memon A.A., Tomenson J.A., Bothwell J., Friedmann P.S. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population // *British Journal of Dermatology*. – 2000. – Vol. 142. – P. 1154–1159.
2. Schaefer I., Augustin M., Spehr C., et al. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany – analysis of multisource data // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2014. – Vol. 28. – P. 309–313.
3. Traianou A., Ulrich M., Apalla Z., et al. Risk factors for actinic keratosis in eight European centers: a case-control study // *British Journal of Dermatology*. – 2012. – Vol. 167. – P. 36–42.
4. Werner R.N., Stockfleth E., Connolly S.M., et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version // *European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2015. – Vol. 29. – P. 2069–2079.
5. Conforti C., Beninanti E., Dianzani C. Are actinic keratoses really squamous cell cancer? How do we know if they would become malignant? // *Clinics in Dermatology*. – 2018. – Vol. 36. – P. 430–432.
6. De Berker D., McGregor J.M., Mohd Mustapa M.F., et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017 // *British Journal of Dermatology*. – 2017. – Vol. 176. – P. 20–43.
7. Fargnoli M.C., Altomare G., Benati E., et al. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in patients attending Italian dermatology clinics // *European Journal of Dermatology*. – 2017. – Vol. 27, is. 6. – P. 599–608.
8. Schmitz L., Oster-Schmid C., Stockfleth E. Nonmelanoma skin cancer – from actinic keratosis to cutaneous squamous cell carcinoma // *Journal der Deutschen Dermatologischen*. – 2018. – P. 1002–1013.
9. Schmitz L., Gambichler T., Gupta G., et al. Actinic keratosis show variable histological basal growth patterns – a proposed classification adjustment // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2018. – Vol. 32, is. 5. – P. 745–751.

REFERENCES

1. Memon A.A., Tomenson J.A., Bothwell J., Friedmann P.S. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population, *British Journal of Dermatology*, 2000, vol. 142, pp. 1154–1159.
2. Schaefer I., Augustin M., Spehr C., Reusch M., Kornek T. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany – analysis of multisource data, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2014, vol. 28, pp. 309–313.
3. Traianou A., Ulrich M., Apalla Z., De Vries E., Bakirtzi K., Kalabalikis D., Ferrandiz L., Ruiz-de-Casas A., Moreno-Ramirez D., Sotiriadis D., Ioannides D., Aquilina S., Apap C., Micallef R., Scerri L., Pitkanen S., Saksela O., Altsitsiadis E., Hinrichs B., Magnoni C., Fiorentini C., Majewski S., Ranki A., Proby C.M., Stockfleth E., Trakatelli M. Risk factors for actinic keratosis in eight European centers: a case-control study, *British Journal of Dermatology*, 2012, vol. 167, pp. 36–42.
4. Werner R.N., Stockfleth E., Connolly S.M., Correia O., Erdmann R., Foley P., Gupta A.K., Jacobs A., Kerl H., Lim H.W., Martin G., Paquet M., Pariser D.M., Rosumeck S., Rowert-Huber H.-J., Sahota A., Sangueza O.P., Shumack S., Spörbeck B., Swanson N.A., Torezan L., Nast A. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version, *European Academy of Dermatology and Venereology*, 2015, vol. 29, pp. 2069–2079.
5. Conforti C., Beninanti E., Dianzani C. Are actinic keratoses really squamous cell cancer? How do we know if they would become malignant? *Clinics in Dermatology*, 2018, vol. 36, pp. 430–432.
6. De Berker D., McGregor J.M., Mohd Mustapa M.F., Exton L.S., Hughes B.R. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017, *British Journal of Dermatology*, 2017, vol. 176, pp. 20–43.
7. Fargnoli M.C., Altomare G., Benati E., Borgia F., Broganelli P., Carbone A., Chimenti S., Donato S., Girolomoni G., Micali G., Moggio E., Parodi A., Piaserico S., Pistone G., Potenza C., Puviani M., Raucci M., Vaccari S., Veglio S., Zanca A., Peris K. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in patients attending Italian dermatology clinics, *European Journal of Dermatology*, 2017, vol. 27, is. 6, pp. 599–608.
8. Schmitz L., Oster-Schmid C., Stockfleth E. Nonmelanoma skin cancer – from actinic keratosis to cutaneous squamous cell car-

10. Schmitz L., Gambichler T., Kost C., et al. Cutaneous squamous cell carcinomas are associated with basal proliferating actinic keratosis // *Br J Dermatol.* – 2018. doi: 10.1111/bjd.16536.
11. Cappilli S., Perino F., Coco V., et al. Use of reflectance confocal microscopy to diagnose occult basal cell carcinoma: 2 case reports // *JAAD Case Reports.* – 2018. – P. 599–601.
12. Pellacani G., Longo C. Reflectance confocal microscopy: a crucial role for actinic keratosis treatment monitoring // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2018. – Vol. 32, Is. 7. – P. 1055.
13. Kohl E., Koller M., Zeman F., et al. Daylight photodynamic therapy versus cryosurgery for the treatment and prophylaxis of actinic keratoses of the face – protocol of a multicenter, prospective, randomized, controlled, twoarmed study // *BMC Dermatology.* – 2017. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12895-017-0064-7>
14. Osiecka B.J., Nockowski P., Szepietowski J.C. Treatment of Actinic Keratosis with Photodynamic Therapy Using Red or Green Light: A Comparative Study // *Acta Dermato-Venerologica.* – 2018. – Vol. 98. – P. 689–693.
15. Gholam P., Bosselmann I., Enk A., Fink C. Impact of red versus blue light on tolerability and efficacy of PDT: A randomized controlled trial // *JDDG – Journal of the German Society of Dermatology.* – 2018. – Vol. 16, Is. 6. – P. 711–718.
16. Sotiriou E., Evangelou G., Papadavid E., et al. Conventional vs. daylight photodynamic therapy for patients with actinic keratosis on face and scalp: 12-month follow-up results of a randomized, intra-individual comparative analysis // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2018. – Vol. 32, Is. 4. – P. 595–600.
17. Levi A., Hodak E., Enk C.D., et al. Daylight photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis // *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine.* – 2019. – Vol. 35, Is. 1. – P. 11–16.
18. Galimberti G.N. Daylight Photodynamic Therapy Versus 5-Fluorouracil for the Treatment of Actinic Keratosis: A Case Series // *Dermatology and therapy.* – 2018. – Vol. 8. – P. 137–141.
19. De Berker D., McGregor J.M., Hughes B.R. British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of actinic keratoses // *Br J Dermatol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 222–230.
9. Schmitz L., Gambichler T., Gupta G., Stücker M., Stockfleth E., Szeimies R.M., Dirschka T. Actinic keratosis show variable histological basal growth patterns – a proposed classification adjustment, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2018, vol. 32, is. 5, pp. 745–751.
10. Schmitz L., Gambichler T., Kost C., Gupta G., Stücker M., Stockfleth E., Dirschka T. Cutaneous squamous cell carcinomas are associated with basal proliferating actinic keratosis, *Br J Dermatol*, 2018. doi: 10.1111/bjd.16536.
11. Cappilli S., Perino F., Coco V., Di Stefani A., Peris K. Use of reflectance confocal microscopy to diagnose occult basal cell carcinoma: 2 case reports, *JAAD Case Reports*, 2018, pp. 599–601.
12. Pellacani G., Longo C. Reflectance confocal microscopy: a crucial role for actinic keratosis treatment monitoring, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2018, vol. 32, is. 7, pp. 1055.
13. Kohl E., Koller M., Zeman F., Szeimies R.-M., Philipp-Dormston W.G, Prager W., Gerber P.A. Karrer S. Daylight photodynamic therapy versus cryosurgery for the treatment and prophylaxis of actinic keratoses of the face – protocol of a multicenter, prospective, randomized, controlled, twoarmed study, *BMC Dermatology*, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12895-017-0064-7>
14. Osiecka B.J., Nockowski P., Szepietowski J.C. Treatment of Actinic Keratosis with Photodynamic Therapy Using Red or Green Light: A Comparative Study, *Acta Dermato-Venerologica*, 2018, vol. 98, pp. 689–693.
15. Gholam P., Bosselmann I., Enk A., Fink C. Impact of red versus blue light on tolerability and efficacy of PDT: A randomized controlled trial, *JDDG – Journal of the German Society of Dermatology*, 2018, vol. 16, is. 6, pp. 711–718.
16. Sotiriou E., Evangelou G., Papadavid E., Apalla Z., Vrani F., Vakirlis E., Panagiotou M., Stefanidou M., Pombou T., Krasagakis K., Rigopoulos D., Ioannides D. Conventional vs. daylight photodynamic therapy for patients with actinic keratosis on face and scalp: 12-month follow-up results of a randomized, intra-individual comparative analysis, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2018, vol. 32, is. 4, p. 595–600.
17. Levi A., Hodak E., Enk C.D., Snast I., Slodownik D., Lapidoth M. Daylight photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis, *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*, 2019, vol. 35, is. 1, pp. 11–16.
18. Galimberti G.N. Daylight Photodynamic Therapy Versus 5-Fluorouracil for the Treatment of Actinic Keratosis: A Case Series, *Dermatology and therapy*, 2018, vol. 8, pp. 137–141.
19. De Berker D., McGregor J.M., Hughes B.R. British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of actinic keratoses, *Br J Dermatol*, 2007, vol. 2, pp. 222–230.